Ueber

das Verhalten der Schwefelharnstoffe im thierischen Körper.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde

der

hohen medicinischen Facultät der Universität Rostock

vorgelegt

von

Karl Lange
aus Bützow,
Assistenzarzt an der Frauenklinik zu Rostock.

Rostock.
Carl Boldt'sche Hof-Buchdruckerei.
1892.

Im Sommer 1890 von Herrn Prof. Dr. Nasse aufgefordert, das Verhalten der substituirten Schwefelharnstoffe im thierischen Organismus zu studieren, liess ich es meine erste Aufgabe sein, mich in der einschlägigen Literatur umzusehen. Trotz aller Bemühungen habe ich nur eine einzige Mittheilung gefunden, nämlich von Wolff[1]. Nicht vom physiologischen oder pharmakodynamischen Gesichtspunkte ausgehend, sondern allein von dem Wunsche erfüllt, einen Ersatz für „das im Preise immer mehr steigende Chinin zu finden", hat Wolff Heilversuche mit dem Allylsulfoharnstoff s. Thiosinamin angestellt und das Resultat derselben speciell an der Hand von sechs Fällen mitgetheilt. Dem eingehenden Berichte nach hatte das Mittel, in der Dosis von 0,6 bis 1,2 g pro die gegeben, nicht den gewünschten Erfolg. Der Krankheitsverlauf wurde nicht nur nicht günstig beeinflusst, sondern die Fieberanfälle der Malaria traten sogar öfters früher, als man erwartete, und in nicht gewohnter Heftigkeit auf; zugleich kam eine Reihe von üblen Nebenwirkungen zur Beobachtung, die eine weitere Anwendung der Substanz nicht räthlich erscheinen liessen. Die Patienten klagten nämlich mehr oder weniger über Kopfweh, Schwindel, Ohrensausen, Farbensehen, Uebelkeit und Leibschmerzen, ferner stellten sich bei ihnen durchgehends Erbrechen und dünne Stühle ein, und in einem Falle war grosse Mattigkeit und Schwere in den Gliedern vorhanden.

---

[1] Annalen des Charité-Krankenhauses zu Berlin. Dritter Jahrgang, pag. 115. Berlin 1852.

Viel Anhaltspunkte bietet die Mittheilung von Wolff somit nicht, aber sie gestattet doch immerhin den Schluss, dass die substituirten Schwefelharnstoffe keineswegs indifferente Körper sind. So war denn zu hoffen, dass man über das Wesen ihrer Wirkung, sowie vielleicht auch andererseits, wie stets bei solchen Untersuchungen, über die Kräfte des Organismus oder die Art der Zersetzungen in demselben einigen Aufschluss erhalten würde, zumal wenn man die Untersuchung auf möglichst verschiedene substituirte Schwefelharnstoffe ausdehnte.

Die von mir verwandten Schwefelharnstoffe sind:

1. einfach substituirte Schwefelharnstoffe,
2. zweifach substituirte Schwefelharnstoffe,

und zwar:

a) dasselbe Alkyl zweimal,

b) zwei verschiedene Alkyle enthaltend.

Hieran schlossen sich aus weiter unten zu erörternden Gründen Versuche über die Wirkungsweise von

3. Cyanamid und substituirten Cyanamiden.

Zu der hier gegebenen Inhaltsübersicht der nachstehenden kleinen Arbeit sei noch bemerkt, dass vor dem Eingehen auf die substituirten Schwefelharnstoffe die Ergebnisse über das Verhalten des Schwefelharnstoffes selbst im Organismus mitgetheilt werden sollen.

Schwefelharnstoff.

$CS(NH_2)_2$ oder $NH:C(SH)NH_2$.[1]

Es wurden je 2 g Schwefelharnstoff in Gelatine-Kapseln einem Kaninchen und einem Hunde in den Magen gebracht. Beide Thiere verhielten sich nach der Fütterung ganz wie gesunde Thiere, zeigten guten Appetit und keine Einbusse ihrer früheren Lebhaftigkeit. Auch ein zweites

[1] Welcher von den beiden Formeln hier und bei den substituirten Schwefelharnstoffen vielleicht der Vorzug zu geben ist, darüber s. u. pag. 24.

Kaninchen, dem dieselbe Dosis in physiologischer Kochsalzlösung in eine Vena jugularis externa eingespritzt war, bot, nachdem es sich von dem Eingriffe erholt hatte, was sehr bald geschah, keine auffälligen Symptone dar. Die anfangs in Folge der Applicationsweise bedeutend gesteigerte Puls- und Athmungsfrequenz kehrte innerhalb einer Stunde zur Norm zurück. Das Thier hatte nun andauernd guten Appetit, die Bewegungen blieben kräftig, das Allgemeinbefinden schien nicht gestört zu sein.

Der Nachweis, dass der Schwefelharnstoff bei Einführung per os in reichlicher Menge in den Kreislauf aufgenommen war, konnte bald nach der Fütterung — spätestens 3 Stunden nachher — durch die Untersuchung des Harnes der beiden zuerst erwähnten Thiere gebracht werden. In demselben war nämlich durch die kurz als Rhodanreaction und als Bleireaction zu bezeichnenden Methoden Schwefelharnstoff nachzuweisen.

Um die erste der eben genannten Reactionen, die von A. Claus[1] angegebene Rhodanreaction anzustellen, werden zu etwa 5 ccm Harn, nachdem derselbe mit etwas verdünnter Salzsäure versetzt ist, ca. 10 Tropfen Amylnitrit und ebensoviel schwache Eisenchloridlösung hinzugefügt: es tritt dann nach einiger Zeit unter Entwickelung von Stickstoff lebhaft rothe Färbung auf, bedingt durch schliessliche Bildung von Rhodaneisen aus dem durch einfache Umlagerung aus dem Schwefelharnstoff entstandenen Rhodanammomium[2].

Die Bleireaction darf als positiv angesehen werden, wenn nach Zusatz von Natronlauge und 1 bis 2 Tropfen

---

[1] Berichte der Deutsch. chem. Gesellsch., 1871, pag. 143, und Annal. d. Ch. u. Ph., Bd. 179, pag. 129.

[2] Mit Eisenchlorid und Wasserstoffsuperoxyd giebt Schwefelharnstoff nach vorläufigem vorübergehenden Auftreten einer blauen Farbe Rothfärbung. Vergl. hierzu eine mir erst während des Druckes bekannt gewordene Arbeit von D. S. Hector; Referat in den Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch., 1892, pag. 153 a.

Bleiessig beim Kochen intensive Schwärzung auftritt. Im normalen Harn färbt sich der Bleiniederschlag in der Hitze wohl etwas dunkler, aber niemals tiefschwarz.

I. Einfach substituirte Schwefelharnstoffe.

Von einfach substituirten Schwefelharnstoffen sind folgende vier von mir zu Experimenten angewandt worden:

1. Allylschwefelharnstoff s. Thiosinamin,
2. Phenylschwefelharnstoff,
3. Aethylschwefelharnstoff,
4. Acetylschwefelharnstoff.

Die Reactionen, welche die Schwefelharnstoffe geben, sind hauptsächlich am Thiosinamin studirt worden. Es ist über dieselben das Nachstehende zu bemerken:

1. Mit Amylnitrit und Eisenchlorid geben alle Schwefelharnstoffe rothe Färbung, die aber langsamer auftritt als bei Schwefelharnstoff selbst. Verwendet man Thiosinamin, so ist Geruch nach Senföl deutlich bemerkbar. Vermittelst der Amylnitritreaction liessen sich noch 0,3% Thiosinamin im Harn nachweisen. Macht man den Versuch mit Wasser an Stelle von Harn, so scheint die Rothfärbung noch stärker hervorzutreten.

Fügt man zu einer wässrigen Lösung von Thiosinamin an Stelle von Amylnitrit sehr wenig Natriumnitrit und setzt dann Eisenchlorid in geringen Mengen zu, so erhält man ebenfalls Rothfärbung; verwendet man zuviel Natriumnitrit, so entsteht eine Trübung, und Geruch nach Senföl macht sich bemerkbar.

Auch wenn man umgekehrt zuerst Eisenchlorid dann Natriumnitrit hinzusetzt, zeigt sich nur eine Trübung, keine Rothfärbung.

2. Die bei dem Schwefelharnstoff selbst näher besprochene Schwefel-Blei-Reaction ist sehr ausgeprägt zu finden. Es war im Harn noch ein Gehalt von 0,06% Thiosinamin deutlich nachweisbar.

Zur Anordnung des Stoffes im Folgenden bemerke ich noch, dass jedesmal nach einer kurzen Beschreibung der untersuchten Substanz zuerst die wichtigsten und bemerkenswerthesten Versuche ausführlich mitgetheilt werden, und erst zum Schluss die Zusammenfassung des Ganzen folgen soll. Um Wiederholungen zu vermeiden, möchte ich weiter noch erwähnen, dass bei den Versuchen die Dosis des betreffenden Stoffes stets frisch abgewogen und den Thieren entweder in Gelatine-Kapseln per os oder in möglichst wenig Flüssigkeit gelöst, bald unter die Haut, bald in die Vena jugularis externa, in einem Falle in die Arteria femoralis eingespritzt wurden. Als Versuchsthiere dienten Frösche (Rana esculenta), Kaninchen und Hunde. In den einzelnen als Belege dienenden Protokollen ist, soweit überhaupt beobachtet, die Zahl der Herzschläge und der Athemzüge mit P. und R. bezeichnet.

1. Allylschwefelharnstoff.

$$CS<\begin{matrix}NH(C_3H_5)\\NH_2\end{matrix} \quad \text{oder} \quad NH:C(SH)NH(C_3H_5).$$

Der Allylschwefelharnstoff oder Thiosinamin ist eine weisse krystallinische Substanz, die bei längerem Stehen von Allylsenföl mit wässrigem Ammoniak sich bildet[1] nach der Formel:

$$CNS(C_3H_5) + NH_3 = NH:C(SH)NH(C_3H_5)$$

$$\text{oder } CS<\begin{matrix}NH(C_3H_5)\\NH_2\end{matrix}$$

Thiosinamin ist äusserst bitter, sehr beständig und hat einen Schmelzpunkt von 74°, der auch von mir bei Prüfung der Substanz als richtig befunden wurde. Thiosinamin ist in Wasser ziemlich löslich, — ich konnte in physiologischer Kochsalzlösung ca. 5,8 % lösen — leicht löslich in Alkohol und Aether. Beim Behandeln mit oxydirenden Agentien, wie Bleioxyd, Quecksilberoxyd,

[1] Dumas, Pelouze. Annal. d. Ch. u. Ph. Bd. 10, pag. 326.

zerfällt es leicht in Schwefelwasserstoff und Allylcyanamid, nach der Gleichung:

$$NH:C(SH)NH(C_3H_5) = CN.NH(C_3H_5) + H_2S.$$

Versuche.

1. Mittelgrosser Frosch. 16. VI. 90.

11^h 45′ ca. 0,06 g in 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung in den Rückenlymphsack injicirt.

Unmittelbar darauf zieht das Thier die Lider über die Augen, die Hinterbeine sind stark an den Leib gezogen, die Zehen gespreizt. Auf den Rücken gelegt, springt der Frosch sofort wieder auf.

12^h 25′ Es ist Schwäche eingetreten. Das Thier lässt sich auf den Rücken legen. Respiration und Circulation scheinen ungestört zu sein.

3^h Der Frosch sitzt ruhig da, scheint etwas angegriffen zu sein. Oedem auf dem Rücken vorhanden.

17. VI. Das Oedem ist nicht nur auf dem Rücken, sondern auch an der Bauchfläche zu bemerken.

18. VI. Das Oedem hat noch mehr zugenommen, das Befinden hat sich aber gebessert, das Thier hüpft umher. Das Oedem ist nach vier Tagen noch nicht ganz verschwunden.

2. Frosch, bedeutend grösser als der vorige. 22. VI. 90.

9^h 40′ 0,11 g Thiosinamin in 2 ccm 0,6% Kochsalzlösung in den Rückenlymphsack injicirt. Bis Nachmittags ist nichts Auffälliges zu bemerken.

23. VI. Sehr starkes Oedem am ganzen Körper. Die Bewegungen des Thieres sind kräftig. Das Oedem besteht mehrere Tage lang, verschwindet dann ganz allmählich.

3. (1) Kaninchen. 16. VI. 90.

11^h 30′ 0,2 g Thiosinamin per os. Keine Veränderung in dem Verhalten des Thieres zu bemerken.

4. (2) Kaninchen. 20. VI. 90.

9^h 45′ 1,0 g Thiosinamin per os. Das Thier befindet sich anscheinend darauf unwohl, sitzt theilnahmlos da und zeigt wenig Fresslust. Im Uebrigen ist nichts Besonderes bemerkt.

21. VI. Das Kaninchen hat die Indisposition noch nicht wieder überwunden, sitzt fortwährend still in einer Ecke und frisst sehr wenig. Erst im Laufe der nächsten beiden Tage kehrt allmählich die frühere Lebhaftigkeit und Fresslust zurück.

Der Harn, 24 Stunden nach der Einverleibung des Mittels aufgefangen, zeigt keigt keine Rhodan-, aber ausgesprochene Blei-Reaction.

5. (3) Kaninchen. 1. VII. 90.

10h 0,25 g Thiosinamin intravenös.

Nach der kleinen Operation wird das Thier bald wieder munter, frisst sehr viel und bietet keine abnormen Erscheinungen dar.

6. (4) Kaninchen, sehr gross und kräftig. 3. VII. 90.

10h 0,6 g Thiosinamin intravenös.

Unmittelbar nach der Einspritzung frisst das Thier.

11h R. 76. Es beginnt anhaltendes Zittern, das Thier sitzt theilnahmlos da, nimmt Futter nicht an, die Bewegungen sind aber kräftig. Im Laufe des Nachmittags ziemlich derselbe Zustand: wenn gereizt, reagirt das Thier lebhaft, sich selbst überlassen, sitzt es fortwährend still da. Fresslust gar nicht vorhanden.

4. VII. Das Kaninchen frisst zuweilen, aber immer sehr wenig. Bald aber verschlechtert sich der Zustand, es tritt immer mehr zunehmende Schläfrigkeit und Apathie ein. Gegen Abend stirbt das Thier.

Section, am nächsten Morgen gemacht, ergiebt Hydrothorax und Lungenödem. Weitere Veränderungen fielen nicht auf.

Im Harn ist ausgeprägte Bleireaction, keine Rhodanreaction.

7. (1) Hund, kleines altes Thier. 13. VI. 90.

9h 50′ 0,5 g Thiosinamin per os. 1/2 Stunde später tritt unter Speichelsecretion ohne sonstige Nebenerscheinungen, wie Schmerzensäusserungen, ganz plötzlich Erbrechen auf. Das Erbrechen kehrt nach 1/2 Stunde noch einmal wieder. Der Hund frisst das Erbrochene nicht wieder.

8. (2) Hund, derselbe.*[1] 10. III. 90.

11h 20′ 0,5 g Thiosinamin per os. Der Hund frisst bald darauf, fängt dann aber an zu winseln, ist unruhig, und leckt die Schnauze wie bei starker Speichelsecretion.

11h 40′ Erbrechen. Das Erbrochene wird wiedergefressen. Brechen und Fressen des Erbrochenen kehrt 10 mal wieder.

9. (3) Hund, junges kleines Thier.* 12. III. 90.

10h 45′ 0,5 g Thiosinamin per os.

11h 10′ Erbrechen.

11h 20′ nochmaliges Erbrechen. Der Hund frisst das Erbrochene wieder.

10. (4) Hund, altes kleines Thier.* 10. III. 90.

12h 10′ 0,5 g Thiosinamin per os. Der Hund will darauf nicht fressen, gähnt und speichelt.

Von 12h 30′ ab wiederholtes Erbrechen von Schleim.

---

[1] Die Protocolle der mit * versehenen Versuche sind mir von Herrn Prof. Nasse gütigst zur Verfügung gestellt.

11. (5) Hund, sehr gross und kräftig.* 12. III. 90.

10h 50′ 0,5 g Thiosinamin per os. Keine Wirkung zu beobachten.

12. (6) Hund, ziemlich gross und kräftig. 17. VI. 90.

9h 1,0 g Thiosinamin per os. Keine Wirkung zu beobachten. Der Harn giebt intensive Bleireaction.

13. (7) Hund, (Nr. 5)* 13. III. 90.

11h 30′ 1,0 g Thiosinamin per os.

12h einmaliges Erbrechen.

14. (8) Hund, grosses kräftiges Thier. 19. VI. 90.

9h 2,0 g Thiosinamin per os.

11h wiederholtes Erbrechen. Vollständige Appetitlosigkeit, die während des ganzen nächsten Tages noch andauert.

15. (9) Hund.* 22. III. 90.

10h 25′ 2 ccm Lösung von Thiosinamin in unbekannter Concentration subcutan.

10h 40′ erbricht der Hund drei Stücke Pansen, die er sofort wieder frisst.

16. (10) Hund, junges, nicht sehr grosses Thier. 29. VII. 90. P. 128.

10h 10′ 0,3 g Thiosinamin subcutan. Keine Wirkung.

17. (11) Hund, mittelgross, kräftig. 29. VII. 90. P. 120.

11h 0,5 g Thiosinamin subcutan.

11h 20′ P. 128.

12h P. 128.

Der Hund erbricht Nachmittags 1 mal, frisst das Erbrochene wieder.

Der um 12h entleerte Harn giebt keine Bleischwärzung, wohl aber der um 3h gelassene.

18. (12) Hund, altes kleines Thier. 27. VI. 90. P. 112. R. 18.

3h 30′ 0,5 g Thiosinamin intravenös.

Bald nach der Operation beginnt das Befinden schlecht zu werden, der Hund wird unruhig.

5h 30′ Der Hund liegt fortwährend. Am hintersten Theile des Abdomen, in der Gegend der Flanken finden fortwährend langgezogene rythmische Contractionen statt.

8h Sehr schlechtes Befinden, Zittern, hochgradige Mattigkeit, äusserste Theilnahmlosigkeit.

Das Thier ist in der Nacht unbemerkt gestorben.

Die Section, am nächsten Morgen gemacht, ergiebt als hauptsächlichen Befund Lungenödem und Hydrothorax.

Der Harn, direct der Blase entnommen, giebt Bleireaction; die Rhodanreaction und ferner die Prüfung auf Eiweiss und Zucker fällt negativ aus.

19. (13) Hund, mittelgross, ziemlich alt. 24. VI. 90. P. 124. R. 24.

3h 30′ 0,75 g Thiosinamin intravenös.

Bald starker Durst, dann heftiges Frösteln, namentlich bei der Inspiration stärker hervortretend.

5 h Schläfrigkeit. Das Thier lässt den Kopf sinken, als wenn er ihm zu schwer wäre.

Der entleerte Harn giebt intensive Bleischwärzung.

Gegen Abend erbricht der Hund viel. Vollständige Appetitlosigkeit. Am nächsten Morgen wird das Thier sterbend vorgefunden. Somnolenz. Extremitäten kühl. Puls nicht zu fühlen. Respiration dyspnoetisch, ca. 80. Letzte Respiration erfolgt 9 h 30′. Unmittelbar darauf bemerkt man noch sehr starke Speichelentleerung und langsam erfolgende Zuckungen der Hinterextremitäten und des Unterkiefers, ca. 5 Minuten andauernd.

Die Section ergiebt Lungenödem und Hydrothorax.

Die folgenden beiden Versuche, bei welchen auf die Verhältnisse der Herz- und Lungenthätigkeit specielle Rücksicht genommen wurde, sind an einem und demselben Thiere gemacht worden.

20. (14) Hund, junges mittelgrosses Thier. 26. XI. 90. P. 128.

9 h 50′ 1,3 g Thiosinamin intravenös.

Unmittelbar nach der Operation läuft der Hund umher, legt sich darauf und verharrt dann in Ruhe.

10 h 15′ P. 100, R. 20. Krampfartiges Zittern bei der Inspiration, namentlich am Abdomen bemerkbar. Der Hund ist noch sehr aufmerksam, achtet auf jedes Geräusch.

10 h 30′ P. 144, R. 20.

4 h P. 100, unregelmässig. Das Thier liegt fortwährend, ist gegen sein Naturell sehr ruhig. Intensiver Speichelfluss hat sich eingestellt. Futteraufnahme verweigert.

5 h 10′ Ununterbrochenes Zittern.

27. XI. Der Hund hat gegen Morgen erbrochen, ist ziemlich apathisch.

10 h P. 96, R. sehr selten, ca. 8—10, sehr langgezogen. Speichelfluss nicht mehr zu constatiren.

12 h Mehrmaliges Erbrechen. P. 64, unregelmässig. R. ca. 12.

5 h 45′ P. 76. Zittern. Der Hund liegt noch fortwährend. Von vorgehaltenem Futter frisst er ein wenig.

28. XI. 10 h P. 72, noch unregelmässig. Der Hund ist jetzt ziemlich wieder hergestellt. Fresslust und die ursprüngliche Lebhaftigkeit sind wieder zurückgekehrt.

29. XI. P. 110, regelmässig.

Das Erbrochene wurde zwecks Untersuchung auf Bleireaction mit Aether geschüttelt und der Aetherauszug zur Trockne abgedampft. Das Resultat war ein negatives.

21. (15) Hund (Nr. 14). 5. XII. 90.

3h 2,0 g Thiosinamin intraarteriell. (Die Einspritzung geschieht in eine Arteria femoralis centripetal.)

3h 35′ Zweimaliges Erbrechen.

3h 50′ P. 120, unregelmässig.

4h 5′ R. tief, ca. 16. Erbrechen. Inspiratorisches Zittern.

5h P. 100. Wiederum Erbrechen. Das Thier ist unsicher und taumelt. Speichelfluss hat sich eingestellt.

Gegen Abend heftiges Stöhnen.

6. XII. Grosse Massen von Schleim sind in der Nacht entleert. Heftiges Zittern. Wenn man dem Hunde Futter vorhält, wendet er den Kopf ab und fängt an, heftiger zu speicheln. Er liegt fortwährend, auf die Beine gestellt, taumelt er und legt sich bald wieder nieder.

9h 15′ Zweimaliges Erbrechen von Schleim.

9h 20′ P. 80, unregelmässig. R. 18, nicht abnorm. Die Augen des Thieres sehen trübe aus, im Uebrigen Theilnahme für die Umgebung. (Das Erbrochene giebt mit Bleiessig w. o. untersucht negatives Resultat.)

7. XII. Das Befinden ist bedeutend besser, der Gang aber noch immer unsicher. Speichelfluss mässig.

9h 15′ P. 100, noch etwas unregelmässig. Im Laufe des Tages verlieren sich der Speichelfluss, die Mattigkeit und Appetitlosigkeit allmählich.

8. XII. Der Hund hat sich vollständig wieder erholt.

2. Phenylschwefelharnstoff.

$$CS<\begin{matrix}NH(C_6H_5)\\NH_2\end{matrix} \quad \text{oder} \quad NH:C(SH)NH(C_6H_5).$$

Der Phenylschwefelharnstoff ist eine glänzend weisse krystallinische, äusserst feinkörnige Substanz, die durch Einwirkung von Ammoniak auf Phenylsenföl entsteht[1] nach der Formel:

$$CNS(C_6H_5) + NH_3 = NH:C(SH)NH(C_6H_5)$$

$$\text{oder } CS<\begin{matrix}NH(C_6H_5)\\NH_2\end{matrix}.$$

Er hat einen Schmelzpunkt von 154° (von mir controllweise ebenso bestimmt), schmeckt äusserst bitter (der Geschmack lässt sich stundenlang noch verspüren), ist

[1] Hoffmann. J. 1858, 349.

weniger löslich im Wasser als das Thiosinamin, bei Zimmertemperatur ca. zu 0,26 %. Die Löslichkeit steigt mit der Temperatur, so dass in der Siedehitze 5,93 % gelöst werden. Durch oxydirende Mittel wie Bleioxyd oder Quecksilberoxyd zersetzt sich Phenylschwefelharnstoff in Schwefelwasserstoff und Phenylcyanamid nach der Formel:

$$NH : C(SH)NH(C_6H_5) = CN . NH(C_6H_5) + SH_2.$$

Versuche.

1. Frosch. 30. VI. 90.

12 h 45′ 0,2 g Phenylschwefelharnstoff per Schlundsonde (Glasrohr).

Am nächsten Tage zeigt das Thier etwas Oedem, im Uebrigen ist aber nichts Abnormes zu bemerken.

2. (1) Kaninchen. 27. VI. 90.

12 h 30′ 0,3 g Phenylschwefelharnstoff per os. Keine Wirkung.

3. (2) Kaninchen. 7. VII. 90.

10 h 30′ 1,0 g Phenylschwefelharnstoff per os.

Am Nachmittage schlechtes Befinden. Das Thier sitzt apathisch in einer Ecke, hält den Kopf auf den Boden, hat keinen Appetit und zittert am ganzen Körper. Das Thier ist dann in der Nacht gestorben.

Die Section ergiebt ausgesprochenen Hydrothorax und Lungenödem. Auf andere Veränderungen ist nicht geachtet worden.

Im Harn, direct der Blase entnommen, ist intensive Bleischwärzung zu constatiren.

4. (1) Hund, grosses Thier. 27. VI. 90.

9 h 0,5 g Phenylschwefelharnstoff per os. Keine Wirkung. Im Harn Bleireaction.

5. (2) Hund, mittelgross. 24. VI. 90.

9 h 0,5 g Phenylschwefelharnstoff per os. Bald stellt sich schlechtes Befinden ein; im Verlauf des Tages wiederholtes Erbrechen.

25. VI. Der Hund ist sehr krank. Vollständige Apathie und fortwährendes Zittern.

26. VI. Fresslust noch nicht wieder vorhanden. Befinden im Ganzen nicht besser. Das Thier leidet an anfallsweise auftretendem Husten. R. ca. 40, sehr kurz und mühsam. P. 128. Auscultatorisch nichts Abnormes nachweisbar.

27. VI. Der Hund ist ziemlich wieder hergestellt. Husten und Dyspnoe noch nicht ganz verschwunden. Der Harn giebt Bleireaction, keine Rhodanreaction.

6. (3) Hund, mittelgross, ziemlich kräftig. 29. VI. 90.

9h 1,0 g Phenylschwefelharnstoff per os. Der Hund erbricht im Laufe des Nachmittags wiederholt, hat nur wenig Appetit.

30. VI. 8h Das Thier befindet sich sehr schlecht, frisst durchaus nicht, liegt auf der Seite, stöhnt und scheint viele Schmerzen zu haben.

10h R. 68, P. 120. Das Thier befindet sich schon in der Agone. R. steigt allmählich bis auf 80. P. 144. Das Herz schlägt bis zum letzten Augenblick regelmässig, der Cruralpuls ist bis zuletzt deutlich und regelmässig zu fühlen.

11h Tod unter keinen besonderen Symptomen.

Section:[1]

In der Pleurahöhle ist beiderseits seröse Flüssigkeit in reichlicher Menge vorhanden. Die Lungen sind aufgebläht und ödematös. Im vorderen und namentlich im hinteren Mediastinum, in dem Bindegewebe um Trachea, Oesophagus und Aorta herum befinden sich überall sulzige Massen. In den Bronchien ist schaumige Flüssigkeit vorhanden. Glottisödem ist nicht zu bemerken. Der Herzbeutel ist leer. Das Herz selbst ist ziemlich gross, der rechte Ventrikel ganz schlaff, der linke sehr prall, mit ziemlich viel ungeronnenem Blute gefüllt.

In der Bauchhöhle ist keine Flüssigkeit vorhanden. Die Milz scheint normal zu sein. Die Leber und die Nieren sind im höchsten Grade hyperämisch, die Marksubstanz der letzteren etwas atrophisch und mit Kalkinfarcten versehen. Im Dünndarm blutiger Schleim und Zeichen eines älteren Katarrhs. Der Magen ist fast leer; der Pylorus stark contrahirt, auch hier chronischer Katarrh vorhanden. Die Harnblase ist stark gefüllt. Im Harn intensive Bleireaction.

3. Aethylschwefelharnstoff.

$$CS<^{NH(C_2H_5)}_{NH_2} \text{ oder } NH:C(SH)NH(C_2H_5).$$

Aethylschwefelharnstoff im Laboratorium selbst dargestellt nach der Vorschrift von Hofmann[2] aus Aethylsenföl und alkoholischem Ammoniak:

$$CNS(C_2H_5) + NH_3 = CS<^{NH(C_2H_5}_{NH_2}$$

$$\text{oder } NH:C(SH)NH(C_2H_5)$$

[1] Herr Prof. Alb. Thierfelder hatte die Güte, diese Section selbst auszuführen. Ich erlaube mir, demselben für seine freundlichst gewährte Hülfe hiermit meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

[2] Berichte der Deutsch. chem. Gesellsch., 1868, pag. 27.

ist ebenfalls eine weissliche krystallinische Substanz, die sich äusserst leicht in Wasser und Alkohol löst. Schmelzpunkt 113°. Durch Oxydations-Agentien giebt er leicht seinen Schwefel ab unter Bildung von Triaethylmelamin

$$CN.NH(C_2H_5)_3.$$

Versuche.

1. Kaninchen. 11. VII. 90.

9h 45′ 0,5 g Aethylschwefelharnstoff per os. Bis Nachmittags keine Wirkung.

Der Harn, 6 Stunden nach der Einverleibung entnommen, giebt Bleireaction.

2. (1) Hund, ziemlich jung und klein. 15. VII. 90.

9h 30′ 0,75 g Aethylschwefelharnstoff subcutan. Keine Wirkung.

3. (2) Hund, klein und alt. 30. X. 90.

3h 30′ 1,0 g Aethylschwefelharnstoff intravenös, in 20 ccm physiologischer Kochsalzlösung. Keine Wirkung.

4. (3) Hund (Nr. 2) 3. XI. 90. P. 140, R. 22.

3h 45′ 3,0 g Aethylschwefelharnstoff, gelöst in 60 ccm Flüssigkeit, intravenös.

Nach der Einspritzung läuft der Hund unruhig umher, sucht sich bald eine Lagerstätte. Hier bleibt er zuerst aufrecht sitzen, schwankt aber mit dem Oberkörper hin und her und legt sich schliesslich nieder.

4h 40′ P. 140, R. 20. Der Hund frisst ein wenig vorgelegtes Futter.

5h 45′ P. 132. Es ist nichts Abnormes zu bemerken.

Der Hund erholt sich im Laufe der folgenden Nacht ganz wieder, ist am nächsten Morgen wieder vollkommen munter.

4. Acetylschwefelharnstoff.

$$CS<\begin{matrix}NH(C_2H_3O)\\NH_2\end{matrix} \quad \text{oder} \quad NH:C(SH)NH(C_2H_3O).$$

Acetylschwefelharnstoff wurde im Laboratorium selbst nach der Methode von Nencki[1] aus äquivalenten Mengen von Schwefelharnstoff und Essigsäureanhydrid dargestellt. Nach mehrmaligem Umkrystallisiren wurde schliesslich eine krystallinische Masse gewonnen, die nach dem Trocknen annähernd den verlangten Schmelzpunkt von

[1] Ber. der Deutsch. chem. Gesellsch., 1873, pag. 599.

165° zeigte. Der Acetylschwefelharnstoff ist eine weisse Substanz, die in Alkohol und heissem Wasser leicht, weniger in kaltem Wasser und Aether löslich ist.

Versuche.

1. Kaninchen. 11. VII. 90.

9h 45′ 0,4 g Acetylschwefelharnstoff per os. Bis Nachmittags keine Wirkung. Der Harn giebt intensive Blei-, aber keine Rhodanreaction.

2. (1) Hund, mittelgross, kräftig. 13. VII. 90.

9h 1,0 g Acetylschwefelharnstoff per os. Keine Wirkung.

3. (2) Hund, mittelgross. 14. VII. 90.

12h 1,0 g Acetylschwefelharnstoff intravenös (in 55 ccmFlüssigkeit). Wiederholtes Erbrechen, zuletzt schleimige und gallige Massen.

3h Zittern am ganzen Körper, viel Durst.

4h P. 148, R. 16; schlechtes Befinden.

15. VII. 10h Der Hund hat noch wiederholt erbrochen, das Erbrochene zum Theil wieder gefressen. Zittern; rythmische Contractionen der Flanken-Muskulatur. Athmung etwas mühsam.

4h P. 172, R. 20. Starkes Zittern.

5h 45′ Wiederholtes Erbrechen. Unruhe und Winseln.

Gegen Abend etwas besseres Befinden.

16. VII. Im Laufe des Tages erholt das Thier sich allmählich vollständig wieder.

Vergiftungsbild.

Wie ein Blick auf die eben mitgetheilten Versuchsprotocolle ohne Weiteres lehrt, fällt einer der untersuchten einfach substituirten Schwefelharnstoffe aus der Reihe gänzlich aus, nämlich der Aethylschwefelharnstoff, insofern derselbe auch bei sehr grossen Dosen sich völlig unwirksam erweist. Die Wirkungen der drei anderen Schwefelharnstoffe, des Allyl-, Phenyl- und Acetylschwefelharnstoffs sind dagegen einander so ähnlich, dass man es in der That wagen darf, ein gemeinsames Vergiftungsbild zu entwerfen, wenn auch Abweichungen, einerseits bedingt durch die verschiedenen Thierspecies, das Alter und die

Grösse der Versuchsobjecte, andererseits durch die Löslichkeit der Stoffe und die Art und Weise ihrer Application mannigfaltig vorkommen.

Frösche, bei denen das Thiosinamin in den Rückenlymphsack injicirt wurde, die zweite Substanz, Phenylschwefelharnstoff, mit Erfolg nur ein einziges Mal intern mittelst Schlundsonde beigebracht werden konnte, bieten als auffälligste Erscheinung ein äusserst beträchtliches Anasarca dar, welches am Rücken beginnend, allmählich immer mehr zunehmend sich über den ganzen Körper erstreckt und ca. 4 bis 5 Tage in gleicher Mächtigkeit besteht, dann erst ganz langsam abnimmt. Im Uebrigen sind die Thiere, wenn die Dosis gross genug war, in den ersten Stunden nach der Aufnahme des Giftes ziemlich apathisch: sie verharren, auf den Rücken gelegt, in dieser widernatürlichen Lage, erholen sich aber allmählich wieder, und noch während das erwähnte Oedem fortbesteht, sind sie wieder ganz munter. Eine Veränderung in der Respiration und Circulation ist nicht bemerkt worden. Von den Fröschen ist keiner verendet.

Kaninchen bieten auf kleinere Gaben bis zu $^3/_4$ g, in Kapseln gegeben, auch bei den drei giftigen Substanzen, keine auffallenden Symptome dar. Dass die einverleibte Substanz wenigstens zum Theil resorbirt worden ist, ist durch die Untersuchung des Harnes festgestellt, in dem zum Theil noch längere Zeit beim Kochen mit Bleiessig intensive Schwärzung auftritt. Auch bei einer Einspritzung von 0,25 g Thiosinamin ins Blut tritt keine Wirkung auf.

Wesentlich anders gestaltet sich das Bild, wenn grössere Dosen gegeben werden. Jetzt tritt ausnahmslos Appetitlosigkeit auf, die Thiere werden apathisch, sitzen fortwährend in einer Ecke. Wenn sie angefasst werden, zeigen sie anfangs noch kräftige Bewegungen, diese werden aber immer matter und kraftloser, es tritt Zittern am ganzen Körper und namentlich an den Ohren auf, der soporöse Zustand wird immer gefährlicher, und so tritt

binnen 12 bis 36 Stunden der Tod ein. Die Art des Todes hat nicht beobachtet werden können, ebenso ist bei diesen Versuchen auf die Verhältnisse des Pulses und der Respiration wenig Rücksicht genommen worden.

Bei der Section ist das Auffallendste die Veränderung in der Brusthöhle. An den Pleuren ist nichts Besonderes zu sehen, aber in der Pleurahöhle befindet sich eine relativ grosse Menge klarer seröser Flüssigkeit. Die Lungen sind voluminös und hyperämisch, beim Durchschneiden entleert sich schaumige Flüssigkeit: das Oedem erstreckt sich hinauf bis zu den grossen Bronchien. Im Uebrigen ist mit Ausnahme von Hyperämie der Unterleibsorgane, namentlich der Leber und der Nieren, makroskopisch nichts Besonderes zu bemerken.

Auf das Lungenödem werde ich an späterer Stelle noch zurückkommen.

Bei den Hunden hängt das Resultat der Wirkung natürlich ebenfalls hauptsächlich, abgesehen von der Stärke der Dosis, von der Grösse des Thieres und der Applicationsart der Substanz ab. Auf kleinere interne Dosen hin, die sich bei den ersten Substanzen ca. bis 0,5 g, bei dem Acetylschwefelharnstoff ca. bis 1,0 g erstrecken, verhalten sich die Thiere anscheinend ganz normal; erst bei grösseren Dosen beginnt die mehr oder minder grössere Giftigkeit. Das constanteste Symptom ist das Erbrechen, welches sowohl beim Eingeben per os, als auch nach intravenöser Einverleibung des Stoffes regelmässig sich einstellt. Dasselbe scheint ohne Reizwirkung auf den Magen selbst zu Stande zu kommen, vielmehr ganz centraler Natur zu sein, denn die Thiere geben keine subjectiven Schmerzensäusserungen von sich, sie stöhnen und winseln nicht; ganz plötzlich tritt unter Speichelfluss der Brechact auf. Dass eine directe Erregung des Brechcentrums stattfindet, dafür könnte sprechen das Fehlen der Schwefelbleireaction in dem Erbrochenen.

Das Erbrechen ist bei genügend grossen Dosen sehr

reichlich, zuerst wird Mageninhalt, dann schleimige Flüssigkeit entleert, die schliesslich gallig gefärbt ist. Blutbeimengungen sind nicht beobachtet worden. Die Brechbewegungen halten öfters über 24 Stunden an und folgen bald in ganz kurzen, bald in längeren Zwischenpausen auf einander.

Zusammen mit dem Erbrechen stellt sich auch intensiver Speichelfluss ein, der aber unabhängig von demselben auch in den Pausen persistirt und ersteres lange Zeit überdauert.

Das Allgemeinbefinden der Thiere ist sehr schlecht. Die frühere Lebhaftigkeit ist ganz verschwunden, sonst muntere Hunde werden gegen ihr Naturell sehr ruhig, sie suchen ihre Lagerstätte auf und bleiben, wenn sie nicht von Brechbewegungen heimgesucht werden, stundenlang unbeweglich liegen. In der ersten Zeit achten sie noch auf ihre Umgebung, dann aber werden sie mehr und mehr apathisch, legen den Kopf auf den Boden und fangen an zu schlafen. Weckt man sie aus ihrer Somnolenz und treibt sie zum Laufen an, so sind die Bewegungen unsicher und taumelnd. Sich selbst überlassen suchen die Thiere ihre Lagerstätte bald wieder auf und verfallen wieder in Schlaf. Bald nach der Einverleibung des Mittels hat sich anhaltendes Zittern des ganzen Körpers eingestellt, besonders auffallend sind sehr kräftige, krampfartige Contractionen in den Flanken, die rhythmisch mit der Inspiration auftreten.

Was Puls und Respiration betrifft, so ist bei den grossen Dosen, die aber noch nicht zum Tode führen, eine Verlangsamung zu constatiren. Der Puls, dessen Schläge zugleich unregelmässig auf einander folgen, sinkt von 120 auf ca. 64 in der Minute herab. Die Frequenz der Respiration, deren Charakter ganz tief und langgedehnt ist, beträgt ca. 12 und noch weniger, statt ca. 20.

Dieser ganze Zustand kann 3 bis 4 Tage lang in dieser Weise bestehen und trotzdem, obwohl die Erscheinungen sehr beängstigend sind, mit Genesung enden.

Die anderen Fälle, wo der Exitus letalis eintritt, verlaufen wesentlich schneller, in ca. 12 bis 24 Stunden. Der Zustand ist annähernd derselbe, nur sind die Erscheinungen ausgeprägter. Puls und Respiration sind in den letzten Stadien beschleunigt, letztere dyspnoetisch. Der Tod erfolgt, wenn man von der Dyspnoe absieht, soweit er beobachtet werden konnte, unter nicht auffälligen Symptomen. In einem Falle, wo 1,0 g Phenylschwefelharnstoff per os gegeben war, schlug das Herz bis zum letzten Momente, der Puls war beschleunigt, aber regelmässig, an der Arteria cruralis sehr deutlich zu fühlen; dann trat unter heftigster Dyspnoe gleichsam wie in einem Erstickungsanfall der Tod ganz plötzlich ein.

Die Section der Thiere bietet ungefähr dasselbe Bild wie bei den Kaninchen dar. Lungenödem und Hydrothorax sind immer wieder die auffälligsten Erscheinungen.

Nach dem eben Angeführten scheint der Phenylschwefelharnstoff die am giftigsten wirkende Substanz zu sein, denn, obwohl er so wenig löslich ist, dass er zu einer intravenösen Injection nicht benutzt werden konnte und auch bei interner Gabe die völlige Resorption unwahrscheinlich ist, so führte er in der Dosis von 1 g, einem grossen Hunde per os gegeben, in ziemlich kurzer Zeit den Tod des Thieres herbei.

Hieran würde sich das Thiosinamin reihen, welches in intravenösen Gaben von 0,6 bis 0,75 g für Kaninchen und Hunde tödlich ist, während eine Dosis von 2 g, allerdings einem sehr grossen Hunde applicirt, diesen Erfolg nicht hatte. Sehr auffallend waren die beiden letzten Versuche, bei welchen einem mittelgrossen, noch ziemlich jungen, nicht gerade kräftigen Hunde nach einer gehörigen Erholungspause je 1,3 g und 2,0 g Thiosinamin intravenös und intraarteriell eingespritzt wurde. Es machten sich beide Male die intensivsten Vergiftungssymptome bemerkbar, die 3 bis 4 Tage anhielten. Das

Thier schien seinem Ende nahe zu sein, und gegen die Erwartung hat es sich wieder erholt. Eine Erklärung für dies letzte ganz unerwartete Resultat vermag ich nicht zu geben; an der Substanz kann es nicht gelegen haben, sie war aus derselben Fabrik bezogen und zeigte die Eigenschaften der früher angewandten, ebensowenig an der Art der Application. Das Thier hat die angegebenen Dosen richtig bekommen. Vielleicht ist die individuelle Körperbeschaffenheit und Resistenzfähigkeit des Hundes selbst von heilsamer Bedeutung für denselben gewesen.

Ein Todesfall nach Verabreichung des Acetylschwefelharnstoffes ist nicht erreicht worden, obwohl die Erscheinungen, welche die Versuchsthiere darboten, sehr stürmisch waren. Vielleicht ist die Dosis zu gering gewesen, aber wegen der geringen Löslichkeit des Stoffes (1,0 g gebrauchte ca. 55 bis 60 ccm Flüssigkeit) erschien eine grössere als die erwähnte intravenöse Gabe nicht räthlich zu sein, wenn man nicht schon auf dem Operationswege das Leben der Thiere gefährden wollte.

Wenn ich nun auf das Lungenödem, welches regelmässig bei der Section gefunden wurde, etwas näher eingehe, so sei zuvörderst bemerkt, dass V. A. Högyes[1] nach subcutanen und intravenösen Einspritzungen von dithio-cyansaurem Aethyl bei Kaninchen ganz dasselbe acute Lungenödem, unter dessen Symptomen das Thier zu Grunde geht, wie in unseren Fällen beobachtet hat. Nachdem die Vergiftungserscheinungen, die mit denen unserer Versuchsthiere auffallende Aehnlichkeit haben, geschildert sind, heisst es in der Arbeit von Högyes: „Bei der Obduction sind die Veränderungen in den Lungen die auffälligsten. Die Bronchi, die Luftröhre sind mit reinem, schaumigem Serum gefüllt. Die Lunge selbst ist ausserordentlich hyperämisch, stellenweise mit Gefäss-

[1] Archiv. f. experiment. Pathologie, Bd. IX, pag. 129, 1878.

zerreissungen versehen; im Allgemeinen gleicht sie der bei Durchschneidung der Vagi hyperämisch gewordenen Lunge."

Eine bündige Erklärung für diese Erscheinung weiss der Autor nicht zu geben, er will sie späteren Untersuchungen überlassen; für ihn ist es nur wahrscheinlich, dass „der Ausgangspunkt der Lungenhyperämie darin besteht, dass der aus den Capillargefässen der Lunge ausgeschiedene Stoff, dessen eigenthümlichen Geruch man in der exspirirten Luft kurz nach der Einspritzung verspüren kann, einerseits auf die Schleimhaut der Luftwege, andererseits auf das Lungenparenchym einen Reiz ausübt und hier Wallung verursacht".

Auch ich bin leider nicht im Stande, nach meinen Untersuchungen eine genaue Erklärung für die Entstehungsweise des erwähnten Lungenödems zu geben, kann mich im Allgemeinen nur den Erörterungen des betreffenden Autors anschliessen. Ich halte die Erscheinungen an den Lungen und der Pleura, namentlich im Hinweis auf einen Fall, dessen Ende ganz genau beobachtet wurde, für primärer Natur. Es handelt sich hier um den Hund Nr. 6 (3) pag. 14, welcher nach Einverleibung von 1 g Phenylschwefelharnstoff per os ca. 24 Stunden später zu Grunde ging. Das Herz schlug bis zum letzten Momente kräftig und regelmässig, der Puls, welcher an der Arteria cruralis deutlich gefühlt werden konnte, war bis zum letzten Athemzuge nicht wesentlich vermehrt (ca. 144 statt 120), die Schläge folgten ganz regelmässig aufeinander, es ist durchaus kein Aussetzen des Pulses bemerkt worden, und auch in der Stärke und Völle desselben keine Veränderung. Die Athmung erlosch eher, als der Herzschlag verschwand. Wie ganz anders hätten nicht die Erscheinungen sein müssen, wenn das Herz als das erst afficirte Organ das Lungenödem secundär hervorgerufen hätte! Es hätten sich dann doch alle Symptome der immer mehr zunehmenden Herzlähmung zeigen müssen: frequenter, fadenförmiger, vielfach aussetzender, unregel-

mässiger Puls, und zwar schon geraume Zeit vor dem Tode bemerkbar. Nach meinem Dafürhalten ist also einerseits das Lungenödem und der Hydrothorax, andererseits die hochgradige Hyperämie in den grossen Unterleibsdrüsen nur der Ausdruck für die Reaction dieser Organe auf die dahin ausgeschiedenen Stoffe.

Diese Ansicht weicht allerdings sehr wesentlich von derjenigen ab, welche Grassmann[1] über die Entstehungsart von Lungenödem hegt: Grassmann, dessen Arbeit mir erst in den letzten Wochen vor der Veröffentlichung meiner Dissertation zu Gesicht kam, berichtet über eine ganze Anzahl von Versuchen, im v. Basch'schen Laboratorium mit dem Muscarin an Hunden angestellt, in denen regelmässig ein starkes Lungenödem sich entwickelte, und kommt hierauf zu dem Schlusse, dass die Causa efficiens des Lungenödems immer im Herzen, nicht in der Lunge selbst zu suchen sei. Der linke Ventrikel werde durch das betreffende Gift derart afficirt, dass eine Rückstauung des Blutes nach dem kleinen Kreislauf hin stattfände, welche nun ihrerseits eine Schlängelung der Capillaren in den Alveolen erzeuge. Hierdurch komme eine Lungenblähung und Lungenstarrheit zu Stande, welche zu Dyspnoe und schliesslich zu Lungenödem führe. Die Herzthätigkeit selbst nun werde bei der Muscarin-Intoxication, wie directe Beobachtungen bei geöffnetem Thorax und Herzbeutel beweisen, derart von dem Gifte alterirt, dass das Lumen des linken Ventrikels spastisch verkleinert und so durch Krampf desselben die eben erwähnten Erscheinungen in den Lungen hervorgerufen würden. Ob in ähnlicher Weise auch bei unseren mit Schwefelharnstoffen vergifteten Versuchsthieren das Lungenödem zu erklären ist, möchte ich bezweifeln, denn dann wären doch sehr markante Symptome von gestörter Herzthätigkeit zu bemerken gewesen. Solche sind aber nicht vorhanden gewesen, wie

[1] Klinische und experimentelle Studien. Aus dem Laboratorium von Prof. v. Basch, Band I. Berlin 1891.

namentlich der eine besonders erwähnte Fall Nr. 6 (3), pag. 14, wo ein Hund nach Einverleibung von 1 g Phenylschwefelharnstoff zu Grunde ging, klar darthut.

Auch auf eine Lähmung des linken Ventrikels ist das Lungenödem nicht zurückzuführen, und ich muss Sahli[1] Recht geben, wenn er diese als Ursache entschieden zurückweist. Dies beweisen namentlich Beobachtungen am Krankenbett: „Der Puls ist noch voll und gespannt, wenn durch physicalische Untersuchung schon hochgradiges Oedem constatirt wird; Hirnanämie und Krämpfe fehlen; deshalb ist das acute Lungenödem in der Regel kein Stauungsödem.“ In ähnlicher Weise sind bei unseren Versuchsthieren wesentliche Störungen weder in der Herzthätigkeit, noch von Seiten der Gehirnfunctionen bemerkt worden. Somit muss ich bei meiner Ansicht bleiben, dass das durch Intoxication mit Schwefelharnstoffen erzeugte Lungenödem primär in den Lungen selbst erzeugt wird.

Wie oben schon ausgeführt wurde, ist das Verhalten des Aethylschwefelharnstoffes ganz verschieden von den einfach substituirten Schwefelharnstoffen, deren Wirkung in dem Vorstehenden in ein gemeinsames Bild zusammengefasst ist. Die Erklärung der Ungiftigkeit des Aethylschwefelharnstoffes hängt vielleicht zusammen mit der Frage nach der Constitution der einfach substituirten Schwefelharnstoffe.

Zwei Constitutionsformeln sind oben immer als möglich angegeben worden für diese Schwefelharnstoffe:

I. $CS(NH_2)_2$

II. $NH:C(SH)NH_2$.

Unter Annahme eines Vorschlages von A. Krüger[2], die Verbindungen mit zweiwerthig an Kohlenstoff gebundenem Schwefel als Sulfo-, die mit einwerthig gebundenem als Thio-Verbindungen zu bezeichnen, würden

[1] Archiv für experim. Pathol. und Pharm. Bd. XIX, S. 433, 1885.

[2] Arch. f. d. ges. Physiologie, Bd. XLIII, pag. 244, 1888 (aus dem Institut f. Pharmakologie und physiologische Chemie zu Rostock).

die beiden isomeren (und zugleich auch tautomeren) Verbindungen als Sulfoharnstoffe und Thioharnstoffe unterschieden werden können. Streng genommen käme den letzteren aber überhaupt nicht mehr die Bezeichnung „Harnstoff" zu. Die Formel II würde anzunehmen sein bei denjenigen Körpern, welche sich bei Behandlung ihrer kalten wässrigen Lösungen mit Kaliumpermanganat nicht in die entsprechenden Carbamide umwandeln lassen und sich auch sonst anders verhalten wie der nach Formel I gebaute Schwefelharnstoff. Man vergleiche hierüber hauptsächlich die Arbeiten von Rathke[1], Maly[2] und Storch[3].

Es wäre nun vielleicht denkbar, dass die giftigen einfach substituirten Schwefelharnstoffe als Thioharnstoffe (II) aufzufassen wären, während dem ungiftigen Aethylschwefelharnstoff wie auch dem Schwefelharnstoff selbst die Formel I der Sulfoharnstoffe zukäme; doch fehlt es an genügendem Beweise für diese Hypothese, um länger bei derselben zu verweilen.

Fragt man nun weiter, wie die eingreifende Wirkung dieser einfach substituirten Schwefelharnstoffe zu Stande kommt, so sind zwei Möglichkeiten in Betracht zu ziehen: entweder sind diese Substanzen als solche giftig, oder es bilden sich aus ihnen erst im thierischen Organismus giftig wirkende Verbindungen.

Von den überhaupt möglichen Umsetzungen der Schwefelharnstoffe im Thierkörper sei zuerst gedacht der Bildung von Carbamiden. Von Bedeutung scheint aber von vorne herein diese Umsetzung nicht zu sein. Dieselbe ist, wenn sie überhaupt eintritt, keinenfalls eine vollständige, denn im Harn hat ja stets noch Schwefelharnstoff nachgewiesen werden können. Viel wichtiger ist aber, dass nach von mir angestellten Versuchen mit ver-

[1] Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch. 1881, pag. 1774.

[2] Sitzungsber. d. Kais. Acad. d. Wissenschaft zu Wien. Bd. XCIX, II b, pag. 303, 1890.

[3] ibid. pag. 462.

schiedenen einfach und doppelt substituirten Carbamiden (Allyl-, Phenyl-, Aethyl-, Diallyl- und Diphenylharnstoff) von einer Wirkung derselben (vielleicht mit Ausnahme des Allylharnstoffes, der aber möglicher Weise nicht ganz rein war), nichts zu bemerken war. Doch muss ich zugeben, dass vielleicht die von mir eingegebenen Dosen etwas zu klein gewesen sind; bei der letzten Revision dieser bereits vor 2 Jahren ausgeführten Untersuchung stosse ich nämlich auf das Referat einer Arbeit von A. Ubaldi im Medicin. Centralblatt 1892, pag. 208, nach welcher Kaninchen durch 2 g pro Kilo Phenylharnstoff getödtet werden, während Hunde selbst 3 g-Dosen vertragen. Ich bin weit davon entfernt, an der Richtigkeit dieser Angaben zu zweifeln, der Umstand aber, dass so grosse Mengen von Phenylharnstoff erforderlich sind, um eine tödtliche Wirkung zu erzielen, während sehr viel kleinere Dosen des Phenylschwefelharnstoffes so intensiv giftig wirken, und dieser doch keinenfalls vollkommen in Carbamid umgewandelt wird, lassen mich diese Zersetzungsweise als unwichtig erscheinen.

Weit wichtiger ist wohl eine andere mögliche Umsetzung, die auch bereits erwähnt worden ist, darin bestehend, dass unter gewissen Verhältnissen, nämlich bei Oxydation, Cyanamide entstehen, freilich nicht allein aus den als giftig erkannten Schwefelharnstoffen, sondern auch aus dem einfachen Schwefelharnstoff selbst und dem ebenfalls ungiftigen Aethylschwefelharnstoff, aus letzterem übrigens, wie es scheint, unter rasch eintretender Condensation zu Melamin.

Bevor wir aber näher eingehen auf diesen Erklärungsversuch, nämlich dass die Giftigkeit gewisser einfach substituirter Schwefelharnstoffe auf einer, wenn auch nur partiellen Bildung von Cyanamiden, an deren Giftigkeit wohl nicht zu zweifeln ist, beruhe, wird es richtig erscheinen müssen, dass erst die mit den zweifach substituirten Schwefelharnstoffen angestellten Versuche mitgetheilt werden.

Aus denjenigen, welche dasselbe Alkyl zweimal enthalten, können wahrscheinlich wie durch oxydirende Agentien, so auch im Thierkörper überhaupt nur Carbamide entstehen; wirken sie nun giftig, wie die einfach substituirten, so ist die Cyanamidtheorie von vorne herein widerlegt. Anders steht es mit denjenigen zweifach substituirten Schwefelharnstoffen, welche verschiedene Alkyle enthalten: diese liefern, soweit man weiss, bei Oxydation Cyanamide und können sich demnach auch wohl im thierischen Organismus ebenfalls derart umsetzen. Wirken diese Schwefelharnstoffe nun nicht in der gleichen Weise giftig wie die einfach substituirten, so hätte auch die Cyanamidtheorie freilich nicht an Wahrscheinlichkeit gewonnen, dürfte indess keineswegs ohne Weiteres zurückgewiesen werden, da zweifach substituirte Cyanamide anders wirken können als einfach substituirte.

II. Zweifach substituirte Schwefelharnstoffe mit gleichen Alkylen.

Von den zweifach substituirten Schwefelharnstoffen wurden 2 Substanzen zu den Untersuchungen verwandt, nämlich der Diphenylschwefelharnstoff und der Dimethylschwefelharnstoff. Die Rhodanreaction, welche bei den einfach substituirten Schwefelharnstoffen immer eintritt, ist bei den doppelt alkylirten Schwefelharnstoffen nicht vorhanden, dagegen ist sehr deutlich die Reaction auf Schwefel mittelst Kochen mit Bleiessig.

Die Versuchsobjecte sowie die Anordnungen der Versuche selbst sind im Uebrigen die gleichen wie bei den einfach substituirten Schwefelharnstoffen.

1. Diphenylschwefelharnstoff.

Diphenylschwefelharnstoff s. Sulfocarbanilid, von der chemischen Zusammensetzung,

$$CS<\begin{matrix}NH(C_6H_5)\\NH(C_6H_5)\end{matrix}$$

ist eine graue, seidenartig glänzende, grobblättrige Substanz, die in Wasser kaum löslich ist, leicht in Alkohol und Aether. Schmelzpunkt 153°. Durch oxydirende Agentien, wie z. B. Quecksilberoxyd in alkoholischer Lösung, wird der Diphenylschwefelharnstoff entschwefelt und in Carbanilid übergeführt.

$$CS<\begin{matrix}NH(C_6H_5)\\NH(C_6H_5)\end{matrix}+H_2O=CO<\begin{matrix}NH(C_6H_5)\\NH(C_6H_5)\end{matrix}+H_2S.$$

Versuche.

Wegen der Schwerlöslichkeit konnte das Sulfocarbanilid nicht anders als per os gegeben werden.

1. Frosch, mittelgross. 27. VI. 90.
11 h 15′ 0,2 g Diphenylschwefelharnstoff. Keine bemerkbare Wirkung.

2. (1) Hund, mitelgross, kräftig. 25. VI. 90.
9 h 0,5 g Diphenylschwefelharnstoff. Keine Wirkung.

3. (2) Hund, mittelgross.* 13. III. 90.
11 h 15′ 1,0 g Diphenylschwefelharnstoff.
2 h erbricht der Hund; im Uebrigen keine Störungen.

4. (3) Hund, gross und sehr kräftig. 4. VII. 90.
9 h 2,0 g Diphenylschwefelharnstoff. Ausser einer einmaligen Diarrhoe keine Wirkung.
Der Harn zeigt beim Kochen mit Bleiessig intensive Schwärzung.

5. (4) Hund, mittelgross, kräftig. 7. VII. 90.
9 h 30′ 5,0 g Diphenylschwefelharnstoff. Im Laufe des Tages keine Veränderung im guten Befinden.
4 h geht ein grosser Theil der Substanz wieder mit den Fäces ab (chemisch festgestellt).

2. Dimethylschwefelharnstoff

von der Formel

$$CS\begin{<}NH(CH_3)\\NH(CH_3)\end{>}$$

wurde im Laboratorium selbst nach der Vorschrift von Andreasch[1] dargestellt, indem annähernd äquivalente Mengen von Methylsenföl und 33 %iger wässriger Lösung von Methylamin zusammengebracht wurden. Das Gemisch wurde dann wiederholt kräftig umgeschüttelt und mehrere Tage lang sich selbst überlassen. Schliesslich wurde der Dimethylschwefelharnstoff als eine etwas gelblich gefärbte, zähflüssige syrupöse Masse erhalten, welche sich in Wasser leicht löste. Der Dimethylschwefelharnstoff wurde deshalb zu den Versuchen gewählt, weil er eine in Wasser leicht lösliche Substanz ist, und man so einen zweifach substituirten Schwefelharnstoff hatte, der den Thieren auch in anderer Weise als per os beigebracht werden konnte.

Versuche.

Es ist nur über 2 Versuche, die beide an Kaninchen angestellt sind, zu berichten.

1. Kaninchen, sehr gross und stark. 31. X. 90.

3^h 45′ 0,5 g Dimethylschwefelharnstoff subcutan. Das Thier frisst bald darauf sehr viel und zeigt in seinem guten Befinden keine Veränderung.

2. Kaninchen, mittelgrosses Thier. 5. XI. 90. P. 140.

3^h 50′ 2,0 g Dimethylschwefelharnstoff intravenös. Das Thier ist unmittelbar nach der Einspritzung ganz schlaff, kann sich nicht auf den Beinen halten, jedoch nach Verlauf von $^1/_4$ Stunde hüpft es schon munter umher.

4^h 20′ P. 240, R. 76.

4^h 45′ P. 220, R. 60. Appetit nicht vorhanden. Der Puls nimmt an Frequenz allmählich ab, das Befinden bessert sich immer mehr.

6. XI. In jeder Weise normales Verhalten. P. 180.

---

[1] Monatsh. d. Chemie, Bd. II, pag. 277.

Wie aus den mitgetheilten Versuchen ersichtlich ist, gestaltet sich die Wirkung dieser 2 mal dasselbe Alkyl enthaltenden substituirten Schwefelharnstoffe wesentlich anders als die der einfach substituirten Schwefelharnstoffe. Man darf wohl sagen, dass sie ungiftig sind. In den Versuchsprotocollen fehlen die schweren Symptome, das copiöse Erbrechen, die andauernde Appetitlosigkeit, die vollständige Prostration der Kräfte, welche die mit einfach substituirten Schwefelharnstoffen vergifteten Thiere darbieten. Mit wenigen Ausnahmen war das Befinden andauernd vollkommen normal; und in diesen Ausnahmefällen handelte es sich um so geringfügige Erscheinungen, wie einmalige Diarrhoe und einmaliges Erbrechen, hervorgerufen durch 1 bis 2 g Sulfocarbanilid, dass diese wohl bei der Beurtheilung der ganzen Sachlage nicht ins Gewicht fallen dürften. Vielleicht sind diese Störungen nur auf mechanische Reizung des Stoffes zurückzuführen. Wenn Dosen von 2 g, sogar von 5 g im Uebrigen ohne die geringste Störung vertragen werden, so beweist dies sicher die Unschädlichkeit der eingeführten Substanz. Es kann nun (und zwar mit Recht) der Einwand erhoben werden, dass der Diphenylschwefelharnstoff eine zu wenig lösliche und so zu wenig resorbirbare Substanz ist, als dass aus seiner Wirkungsweise ein allgemeiner Schluss auf das Verhalten der zweifach substituirten Schwefelharnstoffe überhaupt gemacht werden könne. Diesem Einwand darf aber nicht allzuviel Gewicht beigelegt werden, denn ein gewisser nachweisbarer Theil der Substanz wird jedenfalls resorbirt, wie die Untersuchung des Harns beweist, der auf Zusatz von Natronlauge und essigsaurem Blei beim Kochen deutliche Schwärzung zeigt. Ganz unzweideutig spricht dagegen der zweite untersuchte Körper, der Dimethylschwefelharnstoff, dessen Löslichkeit so bedeutend ist, dass er den Thieren in grossen Dosen in die Blutbahn gespritzt werden kann, für die Ungiftigkeit der zweifach substituirten Schwefelharnstoffe. 2 g der

Substanz, welche einem mittelgrossen Kaninchen intravenös beigebracht waren, hatten im Wesentlichen keine schädliche Wirkung. Nachdem das Thier während der ersten Viertelstunde nach der Einspritzung sich offenbar sehr schlecht befunden hatte — es lag ganz schlaff da — erholte es sich zusehends so schnell, dass dieser Zustand wohl nicht auf die eingeführte Substanz, sondern auf die Art der Application derselben bezogen werden muss. Wenn der Puls noch eine Zeit lang sehr beschleunigt gefunden wurde, so darf auch dies nicht Wunder nehmen, denn das Kaninchen, von Natur überhaupt äusserst erregbar, stand noch immer unter dem Eindruck der Operation. Am nächsten Morgen war in dem Verhalten des Thieres nichts Auffälliges mehr zu bemerken.

III. Zweifach substituirte Schwefelharnstoffe mit verschiedenen Alkylen.

Betrachten wir jetzt, wie die Versuchsthiere sich nach der Einverleibung von doppelt ungleichartig alkylirten Schwefelharnstoffen verhalten.

Alle 3 Substanzen, welche zu den Untersuchungen verwandt wurden, nämlich

1. Allylphenylschwefelharnstoff,
2. Allylaethylschwefelharnstoff,
3. Methylaethylschwefelharnstoff

sind im Laboratorium selbst nach den im einzelnen Falle angegebenen Vorschriften dargestellt worden.

1. Allylphenylschwefeharnstoff.

$$CS\begin{cases} NH(C_3H_5) \\ NH(C_6H_5) \end{cases}.$$

Dargestellt nach der Vorschrift von Weith[1] aus Allylamin und Phenylsenföl, bildet der Allylphenylschwefel-

[1] Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch. 1875, pag. 1529.

harnstoff eine weisse krystallinische Masse, mit dem angegebenen Schmelzpunkt von 98°. Diese Substanz ist unlöslich in Wasser, leicht löslich in Aether. Lässt man Bleioxyd auf Allylphenylschwefelharnstoff wirken, so bildet sich Allylcyananilid.

Versuche.

Wegen der Unlöslichkeit des Stoffes konnte dasselbe nur per os gegeben werden.

1. Hund, jung und klein. 27. X. 90.

9^h 0,5 g Allylphenylschwefelharnstoff. Mehrmaliges Erbrechen. Im Uebrigen keine Wirkung.

2. Hund, ziemlich kräftig. 28. X. 90.

9^h 30′ 2,0 g Allylphenylschwefelharnstoff.

10^h 15′ Mehrmaliges Erbrechen. Dann gutes Befinden.

3. Hund, sehr kräftig. 18. XI. 90.

9^h 20′ 5,0 g Allylphenylschwefelharnstoff.

Häufiges Erbrechen und Würgebewegungen. 2 malige Diarrhoe, nach dem Winseln zu schliessen mit Schmerzen verbunden.

Gegen 5^h wird das Befinden wieder besser. Fresslust hat sich wieder eingestellt.

2. Allylaethylschwefelharnstoff.

$$CS\begin{cases}NH(C_3H_5).\\NH(C_2H_5)\end{cases}$$

Der Allylaethylschwefelharnstoff wird erhalten, wenn man 33 %iges Methylamin (6 g) und Aethylsenföl (5 g) zusammenbringt und im Wasserbade bei 50° mehrere Stunden lang erwärmt. Es bildet sich dann eine weisse feinkörnige Masse, die getrocknet den verlangten Schmelzpunkt des Allylaethylschwefelharnsoffes, nämlich 54°, haben muss[1]. Von Reactionen ist hauptsächlich zu bemerken, dass beim Erwärmen mit Bleioxyd Schwefelwasserstoff und Aethylallylcyanamid entsteht.

Das Löslichkeitsverhältniss in Wasser ist nicht besonders gross, aber doch immerhin in dem Masse, dass

[1] Hinterberger, A. 83, 346.

es in genügend grosser Dosis gelöst den Thieren direct in die Blutbahn eingebracht werden konnte.

Es wurde auch der grösseren Wirksamkeit wegen nur die intravenöse Injection des Stoffes vorgenommen.

Versuche.

1. Kaninchen, mittelgross. 14. I. 91.

10h 1,5 g Allylaethylschwefelharnstoff in 50 ccm Flüssigkeit.

Unmittelbar nach der Injection ganz schlaffes Verhalten, das Thier liegt regungslos da, auf einer Seite. P. 200, R. 120, ganz oberflächlich.

Bald stellen sich Bewegungen des Kopfes ein, denen sich solche aller vier Extremitäten hinzugesellen.

11h Bedeutender Speichelfluss.

5h R. 60, P. 180, ziemlich kräftig.

15. I. Das Thier liegt im Sterben da. Reflexe noch vorhanden.

9h Exitus letalis unter nicht besonderen Erscheinungen.

Section ergiebt makroskopisch nichts Auffallendes. Kein Lungenödem und Hydrothorax.

2. (1) Hund, mittelgross, kräftig. 5. XII. 90. P. 120.

9h 45′ 2,0 g Allylaethylschwefelharnstoff. Vollständige Appetitlosigkeit. Heftiger Speichelfluss. Oefteres Erbrechen.

4h P. 120. Das Thier liegt fortwährend.

6. XII. 9h P. 100, R. 18. Speichelfluss mässig, Zittern und Schlaffheit am ganzen Körper. Erbrechen tritt noch wieder auf.

7. XII. Noch immer Appetitlosigkeit. Speichelfluss verschwunden. Oefter Erbrechen.

8. XII. P. 100. Besseres Befinden. Geringer Appetit. Die frühere Munterkeit ist wiedergekehrt.

3. (2) Hund, kleines altes Thier. 17. XII. 90. P. 120.

3h 1,75 g Allylaethylschwefelharnstoff.

Unmittelbar nach der Operation P. 120, sehr kräftig. R. tief und regelmässig.

3h 10′ Fortwährender Singultus. Regelmässige Bewegungen mit allen vier Extremitäten, während das Thier auf einer Seite liegt. 3 maliges Erbrechen.

3h 40′ Speichelfluss vorhanden. Der Hund richtet sich auf, fährt dann mit der Schnauze auf dem Boden liegend eine Strecke weit vorwärts. Heftiges Winseln und Stöhnen.

4h 15′ P. 168. Zittern am ganzen Körper. Bewegungen mit den Beinen dauern fort.

4h 40′ Es stellen sich eigenthümliche Bewegungen ein: Wenn das Thier eine Strecke zurücklegen will, fängt es an, heftig mit dem Kopfe zu zittern; es bewegt sich dann, mit den Vorderbeinen platt auf dem Boden liegend, nicht in gerader Linie vorwärts, sondern zwangsartig auf der Peripherie eines Kreises, die rechte Seite des Körpers immer dem Centrum zugewandt; zuletzt fällt es immer wieder auf eine Seite.

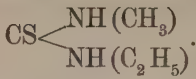
18. XII. 10h P. 128, R. 18, sehr langgedehnt.

Die erwähnten Bewegungen sind verschwunden. Taumeln und Unsicherheit noch vorhanden. Inspiratorische Zusammenziehungen in der Flankengegend. Vollständige Appetitlosigkeit.

19. XII. Keine Fresslust. Speichelfluss mässig. Das Gehen fällt noch schwer.

In den nächsten Tagen kehrt das normale Verhalten allmählich wieder. Appetit zuerst noch immer schlecht. Speichelfluss verschwindet vollständig.

3. Methylaethylschwefelharnstoff.



Der Methylaethylschwefelharnstoff wurde nach der Vorschrift von Hofmann[1] aus 33%igem Methylamin (6 g) und Aethylsenföl (5 g) dargestellt. Beide Flüssigkeiten wurden im Wasserbade bei 50° mehrere Stunden lang erhitzt; es bildete sich dann ein weisser, feinkrystallinischer Niederschlag von Methylaethylschwefelharnstoff, der getrocknet den angegebenen Schmelzpunkt von 54° zeigte.

Versuche.

Die Substanz wurde, da sie ziemlich leicht löslich ist, den Versuchsthieren nur mittelst intravenöser Injection beigebracht.

1. Kaninchen, ziemlich klein. 12. XI. 90.

12h 15′ 2,0 g Methylaethylschwefelharnstoff.

Unmittelbar nach der Injection: Schwäche, hochgradige Dyspnoe. Puls nicht zu zählen, R. ca. 120.

---

[1] Hofmann, Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch. 1868, pag. 27.

12h 30′ R. wird ruhiger, ca. 88.

3h P. 124, R. 24. Das Thier liegt fortwährend mit dem Kopf auf dem Boden, zeigt aber sonst kräftige Bewegungen.

5h Andauernde Schlafsucht.

13. XI. 1h P. 100 bis 110. Schlafsucht noch vorhanden. In widernatürliche Lagen gebracht, zittert das Thier heftig. Kein Appetit.

14. XI. P. 120, R. 40. Das Thier ist etwas munterer, macht spontane Bewegungen, Laufversuche. Es geräth, namentlich wenn gereizt, leicht ins Zittern.

15. XI. Schlechtes Befinden. Aeusserste Schreckhaftigkeit. Wenn man das Thier anfasst, verfällt es in tetanische Krämpfe.

16. XI. P. 96, R. 40. Vollkommene Somnolenz, die öfters von Tetanus unterbrochen wird. Lähmung der Vorderbeine.

17. XI. Das Thier ist in der Nacht verendet.

Section: Kleines, ganz leeres Herz; rechter Ventrikel äusserst schlaff. Lungen sehr blass. Kein Lungenödem und Hydrothorax. Harnblase sehr ausgedehnt.

Harn giebt intensive Bleireaction.

2. Kaninchen. 4. XII. 90.

3h 45′ 2,0 g Methylaethylschwefelharnstoff.

4h P. 188, kräftig, R. 48, tief. Das Thier liegt fortwährend auf einer Seite.

4h 40′ P. ca. 200, R. 60, dyspnoeisch. Lebhafte Reaction. Die Vorderbeine werden nicht bewegt.

6h Das Thier sitzt aufrecht, die Vorderbeine, lang vorgestreckt, liegen platt auf dem Boden.

5. XII. 9h P. 180, R. 44. Somnolenz: Das Thier liegt wieder auf der Seite, strampelt zuweilen mit allen Vieren.

9h 10′ Epileptiformer Anfall, ca. 2 Minuten anhaltend: zuerst tonische, dann clonische Zuckungen, Verdrehen der Augen, Knirschen mit den Zähnen, zuweilen noch leichtere Zuckungen. Dann wieder Schlafsucht.

9h 30′ P. 180. Das Thier versucht zuweilen aufzustehen; meistens aber liegt es somnolent da, alle Viere gespreizt.

Nachmittags: im Wesentlichen derselbe Zustand.

Gegen 3h ist das Kaninchen unbemerkt gestorben.

Section: Lungen äusserst blass. Kein Lungenödem und Hydrothorax. Harnblase auf's Aeusserste gefüllt.

Der Harn zeigt kein Albumen, aber starke Bleireaction.

3. (1) Hund, kleines junges Thier. 14. XI. 90. P. 140.

12h 45′ 2,0 g Methylaethylschwefelharnstoff.

Bald nach der Einspritzung heftiges Winseln und grosse Unruhe, dann Schlafsucht.

1h P. 140. Erbrechen.

4h 20′ P. 160. Fortwährendes Zittern. Somnolenz, unterbrochen von Winseln. Vorderbeine gelähmt.

15. XI. 10h P. 76, R. 8. Andauernde Schlafsucht. Grosse Schreckhaftigkeit. Ausgeprägte Nackenstarre; zuweilen Gähnen. Pupillenreaction vorhanden.

16. XI. 9h 45′ P. 32, R. 20, unregelmässig. Der Hund liegt wie todt da. Genickstarre sehr stark. Augen halbgeöffnet, reagiren noch. Bisweilen vollständiger Tetanus, ca. $^1/_2$ Minute anhaltend, wobei das Maul weit geöffnet ist. Die Muskeln sind bretthart.

10h Tod unter ca. 10maligen langgezogenen Respirationen. Kurze Zeit darauf noch krampfartige Bewegungen mit den Extremitäten.

Section: Kein Lungenödem oder Hydrothorax. Herz gross, im rechten Ventrikel eine beträchtliche Menge nicht geronnenen Blutes; der linke weniger gefüllt, hier das Blut zum Theil geronnen. Blase ganz leer.

Wie aus den angeführten Versuchsprotocollen ersichtlich ist, wirken die doppelt-verschiedenartig alkylirten Schwefelharnstoffe, wenn sie in genügend grossen Gaben den Thieren einverleibt worden sind, im Gegensatz zu den zweifach substituirten Schwefelharnstoffen von gleichen Alkylen, die als vollständig unschädlich sich gezeigt hatten, wieder heftig ein, sind giftige Substanzen. Sie unterscheiden sich aber von den einfach substituirten Schwefelharnstoffen in der Art der Wirkung in vieler Beziehung. Während bei den mit den letzteren vergifteten Thieren immer wieder die gastrischen Störungen neben allgemeiner Prostration der Kräfte, schliesslich Somnolenz, unterbrochen von anhaltendem Zittern in die Erscheinung treten, und nach dem Tode beständig ein ausgebreitetes Lungenödem gefunden wird, fällt in dem Krankheitsbilde, welches die wenigstens mit den beiden zuletzt erwähnten verschiedenartig-alkylirten zweifach substituirten Schwefelharnstoffen vergifteten

Thiere darbieten, hauptsächlich der nervöse Symptomencomplex in die Augen, und es fehlt jegliche Spur von Lungenödem.

Der Allylphenylschwefelharnstoff ist wegen seiner Unlöslichkeit den Thieren nicht besonders gefährlich. Er wirkt aber doch auch schon in kleineren Gaben von 0,5 g per os ziemlich heftig auf den Verdauungstractus; die Hunde bekommen anhaltendes Erbrechen, und bei Dosen von 5 g gesellt sich eine mit Schmerzensäusserungen verbundene, wiederholt auftretende Diarrhoe hinzu. Diese Wirkung scheint auf ganz localer Ursache zu beruhen, denn dieser Zustand dauert nur einige Stunden lang, ferner sind andere Allgemeinerscheinungen nicht zu bemerken. Puls und Athmung bleiben unverändert. Wesentlich stärker wirken die beiden anderen, viel leichter löslichen zweifach substituirten Schwefelharnstoffe. Der Allylaethylschwefelharnstoff hat bei einem mittelgrossen Kaninchen, dem es in einer Dosis von 1,5 g intravenös beigebracht war, den Tod herbeigeführt, nachdem das Thier mit Ausnahme eines sehr beschleunigten Pulses und einer frequenten Respiration, und abgesehen von gleich nach der Operation aufgetretener Salivation keine wesentlichen Symptome dargeboten hatte. Auffallend war aber, dass das Thier bis zum Tode — ca. 24 Stunden lang — fortwährend auf einer Seite lag; es machte zwar Bewegungen mit den Beinen, war aber entweder allgemein so kraftlos, oder vielleicht in der Rückenmuskulatur derart gelähmt, dass es zum Einnehmen der natürlichen sitzenden Haltung oder gar zum Laufen nicht fähig war.

Bessere Beobachtungen liefern die beiden Hunde, welchen derselbe Stoff einverleibt war. Bei beiden stellte sich fast unmittelbar nach der Operation sehr starker Speichelfluss ein, der, mit Appetitlosigkeit verbunden, mehrere Tage lang andauert; es tritt ferner eine mässige Verlangsamung des Pulses auf, die bei dem zweiten Thier

auch zusammen mit Veränderungen in der Respiration — äusserst langgedehnte Athemzüge — sich bemerkbar macht. Dieser letztere Hund, welcher vielleicht seines geringen Körpervolumens und seines höheren Alters wegen viel stärker als der erstere afficirt wurde, obwohl die Dosis des injicirten Giftes etwas geringer war, bietet ausserdem ein ganz eigenthümliches Bild von Seiten des Bewegungsapparates dar. Das Thier beginnt nämlich bald nach der Einspritzung, während es auf einer Seite liegt, andauernde, ganz regelmässige Bewegungen mit allen vier Extremitäten zu machen. Es erholt sich dann immer mehr, so dass es sich allmählich aufrichten kann, und es beginnen jetzt ganz eigenthümliche Laufversuche, ähnlich wie sie ein ganz junger Hund macht. Das Thier liegt mit den Vorderbeinen, die ganz gelähmt erscheinen, und mit der Schnauze platt auf dem Boden, der Körper wird durch die Anstrengungen der Hinterbeine vorwärts geschoben, aber nicht in gerader Linie, sondern zwangsartig, nach Art von Reitbahnbewegung, bis er schliesslich sich überschlagend wieder auf eine Seite fällt. Dieser Zustand ist jedoch nicht von langer Dauer, die Bewegungen werden bald wieder normal, sind dann aber dennoch immer unsicher, der Gang ist mehrere Tage lang noch taumelnd, und dann erst kehrt auch die Fressluft wieder zurück, und der Speichelfluss verschwindet.

Die mit dem Methylaethylschwefelharnstoff vergifteten Thiere — 2 g der Substanz genügen, um bei Kaninchen und Hunden den Tod herbeizuführen — zeigen durchgehends ein ähnliches Bild: heftige Einwirkung auf das Nervensystem. Sie verfallen bald nach der Einspritzung in tiefe Schlafsucht; die Kaninchen liegen, die Vorderbeine, welche in jedem Fall gelähmt erscheinen, lang ausgestreckt haltend, widernatürlich auf einer Seite da. Reizt man die Thiere, so zeigen sie anfangs äusserste Schreckhaftigkeit; sie zittern am ganzen Körper und versuchen den Einwirkungen zu entfliehen. Später steigert

sich diese Erregbarkeit bis zu tetanischen Krämpfen, die bei jeder heftigen Einwirkung von aussen her auftreten. Bei dem einen Kaninchen ist auch ein ausgesprochener epileptiformer Anfall, scheinbar spontan entstanden, beobachtet worden, und bei dem vergifteten Hund ist eine schon am nächsten Tage beginnende intensive, andauernde Nackenstarre auffallend gewesen. Im Uebrigen verläuft der ganze Process nicht sehr akut, es vergehen immerhin mehrere Tage, bis das Ende eintritt. Die Verhältnisse des Pulses scheinen im Wesentlichsten anfangs nicht alterirt zu sein, dann aber stellt sich eine Verlangsamung desselben ein, die auf eine fortschreitende Paralyse des Herzens hinweist. Der Tod erfolgt, soweit bei dem Hunde beobachtet, nachdem schon einige Zeit vorher die Athmung unregelmässig und oberflächlich geworden ist, unter den Erscheinungen der Herzlähmung. Der Puls ist kaum noch fühlbar, und unter häufigen, langgezogenen, krampfartigen Respirationen erlischt das Leben.

Die Section ergiebt keine makroskopisch sichtbaren Veränderungen in den Lungen. Auffallend in den Leichen ist nur die sehr starke Anfüllung der Harnblase, welche vielleicht auf die allgemeine Lähmung des ganzen Körpers zurückzuführen ist derart, dass auch der Detrusor vesicae seine Function nicht verrichten konnte.

Die zweifach substituirten Schwefelharnstoffe haben also verschieden gewirkt, die einen nicht giftig, die anderen (mit verschiedenen Alkylen) sehr giftig. Ob man letzteren auch wieder wie den giftigen einfach substituirten Schwefelharnstoffen die oben pag. 24 ventilirte Formel II beilegen sollte, den ungiftigen dagegen die symmetrische Formel I, das ist eine Frage, welche hier nur angedeutet werden soll. Uns hat besonders zu beschäftigen die Frage, ob die Resultate der Versuche mit den zweifach substituirten Schwefelharnstoffen über die oben pag. 26 ventilirte Cyanamidtheorie Aufschluss zu

geben vermöchten. Hat dieselbe auch nicht sehr an Wahrscheinlichkeit gewonnen, so ist sie doch offenbar auch nicht widerlegt, da ja, wie oben bereits auseinandergesetzt worden ist, zweifach substituirte Cyanamide immerhin anders wirken können als einfach substituirte. Somit haben denn die im Folgenden wiedergegebenen Versuche mit Cyanamiden noch eine gute Berechtigung. Der Vollständigkeit und z. Th. der eigenen Orientirung wegen habe ich auch das Cyanamid selbst noch mit in die Untersuchung hineingezogen.

IV. Cyanamide.

1. Cyanamid.

Das Cyanamid, von der chemischen Zusammensetzung $CN.NH_2$ wurde im Laboratorium selbst bereitet durch allmähliches Eintragen von frisch gefälltem feuchten Quecksilberoxyd in eine kalt bereitete, nicht ganz gesättigte, wässrige Lösung von Schwefelharnstoff. Dann wurde die Flüssigkeit filtrirt, rasch eingedampft auf dem Wasserbade und im Vacuum über Schwefelsäure zur Trockne gebracht.

Das Cyanamid bildet farblose Krystalle, die sehr leicht zerfliessen. Schmelzpunkt 40°.

Versuche.

1. Kaninchen. 30. X.
3h 45′ 0,05 g Cyanamid subcutan.
Im Wesentlichen keine Veränderung.

2. (1) Hund, kleines Thier. 30. X.
3h 45′ 0,05 g Cyanamid subcutan.
4h 45′ Erbrechen von Speise, die wieder gefressen wird.
Das Erbrechen wiederholt sich häufig, schlechtes Befinden.
Am nächsten Morgen kein Erbrechen mehr. Fresslust noch wenig.
Veränderungen am Pulse nicht vorhanden.

3. (2) Hund, mittelgross und kräftig. 31. X. P. 120.
9h 40′ 0,1 g Cyanamid subcutan.
10h 40′. Copiöses Erbrechen. P. 84—92, öfters aussetzend.

1h P. 96, unregelmässig.
3h P. 108.
Am nächsten Tage normales Verhalten.

2. Allylcyanamid.

Das Allylcyanamid

$$CN.NH(C_3H_5)$$

wurde im Laboratorium selbst hergestellt nnd zwar nach der Vorschrift von Andreasch[1] durch Behandlung von Thiosinamin in wässriger Lösung mit frisch gefälltem Quecksilberoxyd. Es stellt eine gelblich dicke, syrupöse Masse dar, welche leicht in Wasser löslich ist.

Das Allylcyanamid wurde in dieser Weise dreimal hergestellt, und es liegen auch demnach drei Reihen von Versuchen vor.

Versuche.

I. Reihe.

1. Frosch. 30. VII. 90.
11h 35′ 0,0005 g Allylcyanamid subcutan. Keine Wirkung.

2. Frosch. 30. VII. 90. P. 80, R. 108.
11h 0,005 Allylcyanamid subcutan.
11h 10′ P. 84, R. 64.
11h 30′ P. 60.
11h 35′ P. 56.
R. verschwindet allmählich, ist bald nur reflectorisch anzuregen.
Nachmittags wird das Thier todt vorgefunden.

3. (1) Kaninchen. 9. VIII. 90.
11h 45′ 0,03 g Allylcyanamid subcutan. Keine Wirkung.

4. (2) Kaninchen.
10h 45′ 0,06 g Allylcyanamid subcutan.
Zittern am ganzen Körper, mehrere Stunden lang dauernd.

5. (3) Kaninchen. 10. VII. 90.
9h 45′ 0,09 g Allylcyanamid subcutan.
Unmittelbar nach der Einspritzung frisst das Thier.
10h Plötzlicher Tod: das Thier stösst einen Schrei aus, zittert heftig am ganzen Körper und bricht zusammen.

---

[1] Monatsh. der Chemie, Bd. II, pag. 780.

Section: Makroskopisch nichts Auffälliges; kein Hydrothorax und Lungenödem. Das Herz schlägt noch ca. eine halbe Stunde nach Eröffnung der Brusthöhle, der rechte Ventrikel stirbt zuletzt ab.

6. (1) Hund, jung und schwach. 22. VII. 90.
9^h 50′ 0,05 g Allylcyanamid subcutan.
Bald darauf sehr häufiges copiöses Erbrechen von Speise und Schleim.

7. (2) Hund, kleines Thier. 24. VII. 90.
10^h 25′ 0,1 g Allylcyanamid subcutan.
10^h 35′ Schlechtes Befinden. Grosse Unruhe. Wässriger Ausfluss aus der Nase. Taumelnder Gang. Trübe Augen.
11^h 15′ P. 120. Heftiges Zittern, enormer Speichelfluss. Kollern im Leib.
12^h P. 184. Befinden wieder etwas besser. Nachmittags: normales Verhalten.

8. (3) Hund, ganz kleines altes Thier. 23. X. 90. P. 172.
(Es ist zu bemerken, dass zwischen der Bereitung und der Benutzung des Stoffes bei diesem Versuch ca. 4 Monate verflossen sind).
2^h 30′ 0,3 g Allylcyanamid subcutan.
2^h 35′ Der Hund fällt plötzlich wie leblos um. P. nicht verändert, R. sehr tief.
2^h 40′ erhebt sich das Thier wieder und geht zu seiner Lagerstätte. Zittern und Winseln.
3^h P. 180. 2 maliges Erbrechen von Speise.
Das Erbrechen wiederholt sich im Laufe des Tages noch öfters. Fresslust ist nicht vorhanden. Am nächsten Morgen ist das Thier ziemlich wiederhergestellt. Appetit ist wiedergekehrt.

II. Reihe.

1. Frosch. 1. X. 90.
9^h 40′ 0,005 g Allylcyanamid subcutan.
10^h 30′ Ganz schlaffes Verhalten, Das Thier lässt sich auf den Rücken legen. R. selten.
2 XI. Starkes Oedem des ganzen Körpers, vollständige Lähmung. Reaction vorhanden.
3. XI. Das Thier ist noch ziemlich schlaff. Oedem ist weniger geworden.
4. XI. Normales Verhalten. Oedem fast verschwunden.

2. (1) Kaninchen. 11. XI.
3^h 15′ 0,5 g Allylcyanamid subcutan. Keine Wirkung.

3. (1) Hund, sehr klein, alt und schwach. 6. XI. 90. P. 144.
3^h 50′ 1,0 g Allylcyanamid subcutan.

4h 5′ P. 100. Schlaffes Verhalten.

5h Tiefe Inspiration. Aeusserste Unruhe. Taumelnder Gang.

5h 15′ P 172. Heftige Bewegungen am ganzen Körper, namentlich am Kopf, von rhythmischem Charakter.

5h 20′ P. 40. Tod bald darauf unter nicht auffallenden Symptomen.

Section: Lunge sehr blass und contrahirt. Pleurahöhle leer. Herz sehr gross.

III. Reihe.

1. Hund, mittelgross und kräftig. 27. XI. 90. P. 112.

9h 55′ 0,5 g Allylcyanamid subcutan.

12h P. 120. Aeusserst heftiger Speichelfluss. Der Hund frisst.

4h P. 180, R. 20, sehr langgedehnt. Schlechtes Befinden. Das Thier liegt fortwährend.

4h 15′ nochmals Injection von 0,25 g.

Aeusserste Unruhe. Starker Speichelfluss.

28. XI. 10h P. 140. Etwas besseres Befinden.

10h 30′ wieder 0,25 g subcutan.

Der Hund liegt jetzt fortwährend auf einer Stelle, ohne sich um seine Umgebung zu kümmern.

29. XI. 9h Herzschlag sehr langsam, nicht mehr zu fühlen, kaum zu hören. R. 24, stöhnend. Der Hund scheint seinem Ende nahe zu sein. Extremitäten kühl und starr. Zittern am ganzen Körper. Reaction nicht vorhanden.

1h Agone noch nicht beendet. Der Unterleib ist ebenfalls todtenstarr. Seltene keuchende Athemzüge. Zittern mit dem Unterkiefer und den Ohren.

Bald darauf Tod.

Section ergiebt keine Andeutung von Lungenödem und Hydrothorax.

3. Phenylcyanamid.

Das Phenylcyanamid, von der Formel

$$CN.NH(C_6H_5)$$

wurde ebenfalls im Laboratorium selbst bereitet nach der Vorschrift von Berger[1]. Es wurden nämlich 50 g Phenylschwefelharnstoff in überschüssiger 33%iger Kalilauge im Wasserbade gelöst und ganz allmählich eine concentrirte

[1] Monatsh. d. Chemie. Bd. V. pag. 219.

heisse Lösung von 125 g krystallisirtem Bleizucker hinzugesetzt. Dann wurde filtrirt und das völlig erkaltete Filtrat vorsichtig mit Essigsäure neutralisirt und die verlangte Substanz als weissliche, dünne Blättchen, die den richtigen Schmelzpunkt von 47° hatten, erhalten.

Das Phenylcyanamid ist schwer löslich in Wasser, leicht in Alkohol und Aether.

Versuche.

Wegen der Schwerlöslichkeit konnte Phenylcyanamid nur per os gegeben werden.

1. Hund, jung, mittelstark. 23. X. 90.
9h 40′ 0,5 g Phenylcyanamid. Keine Wirkung.

2. Hund, klein, sehr alt. 27. X. 90. P. 148.
9h 30′ 1,0 g Phenylcyanamid.
10h zweimaliges Erbrechen von Speise.
10h 20′ P. 144. Erbrechen von Schleim. Speichelfluss.
4h P. 160, sehr stark und hebend, Speichelfluss verschwunden.

3. Hund, mittelkräftig. 6. XI. 90.
3h 55′ 2,2 g Phenylcyanamid.
4h 15′ Erbrechen.
Das Erbrechen wiederholt sich in den nächsten Stunden noch öfters.
5h 15′ P. 104, öfters aussetzend.
Am nächsten Tage normales Verhalten.

Bevor ich mich nun zu der Besprechung über die Wirkungsweise dieser drei Substanzen wende, bemerke ich, dass schon frühere Versuche über das einfache Cyanamid von Gergens und Baumann[1] vorliegen. Diese beiden Autoren fanden, dass Cyanamid zu 0,02 g Frösche unter clonischen Krämpfen und systolischem Herzstillstand tödtet. Kaninchen starben durch 0,5 g per os beigebracht, unter clonischen Krämpfen der Nackenmuskeln und der Extremitäten.

Nach meinen Versuchen hat die zehnfach geringere Dosis von Cyanamid, subcutan gegeben, auf Kaninchen keine Wirkung. Das gute Befinden ändert sich scheinbar

[1] Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. XII, pag. 213, 1876.

nicht, die Fresslust bleibt ungestört. Hunde reagiren aber schon auf diese kleine Dosis von 0,05 g mit starkem und häufigem Erbrechen und Würgen, das stundenlang anhält und das Verhalten der Thiere wesentlich verschlechtert: sie stöhnen und winseln, sind zum Theil äusserst unruhig und zeigen fast gar keinen Appetit. Der Puls wird schon bei Gabe von 0,1 g an Frequenz geringer und im Ganzen unregelmässig und häufig aussetzend. Erst ungefähr nach 24 Stunden ist das gute Befinden wieder zurückgekehrt.

Grössere Dosen als 0,1 g sind nicht einverleibt worden.

Die zahlreichen Versuche mit dem Allylcyanamid ergeben zum Theil recht auffallende und unter sich oft nicht übereinstimmende Resultate. Die Erklärung dieser Erscheinung ist anscheinend darin zu suchen, dass das Allylcyanamid ein äusserst veränderlicher Körper ist, der mit der Zeit weitere Zersetzungen eingeht, so dass er von seiner intensiven Giftigkeit immer mehr einbüsst. Dies war besonders auffallend, wo diese Substanz erst ca. 4 Monate nach ihrer Darstellung Thieren einverleibt wurde: es zeigten sich viel geringere toxische Wirkungen, als man nach den früheren Versuchen erwarten durfte. Auch in den einzelnen Versuchsreihen (der Körper wurde, wie oben bemerkt ist, nämlich dreimal frisch dargestellt) machen sich bei den Experimenten zwar keine Widersprüche, so doch Verschiedenheiten und Unregelmässigkeiten in der Wirkung geltend, die nothwendig auf die leichte Zersetzlichkeit des Allylcyanamids zurückgeführt werden müssen.

Frösche starben schon bei Gaben von 0,005 g Allylcyanamid. Der Tod tritt binnen ganz kurzer Zeit ein, gewöhnlich im Verlauf von ein bis zwei Stunden. Die Thiere werden sehr bald am ganzen Körper schlaff, verharren auf den Rücken gelegt, in dieser Stellung, die Reflexe verschwinden immer mehr, die Respiration wird immer seltener und ist zuletzt nur noch reflectorisch aus-

zulösen, während der Herzschlag noch geraume Zeit sichtbar bleibt.

Bei dem anscheinend schwächer wirkenden zweiten Präparat trat auf dieselbe Dosis der Tod allerdings nicht ein, es machten sich aber Erscheinungen bemerkbar, die gewisse Aehnlichkeit mit der Wirkung der einfach substituirten Schwefelharnstoffe haben. Es stellte sich nämlich bei allgemeiner Schlaffheit des Körpers ein beträchtliches Anasarca ein, das erst nach ca. 4 Tagen, als das Thier sich allmählich wieder erholt hatte, vollständig verschwand.

Kaninchen, welche auf eine interne Gabe von 0,1 g Allylcyanamid keine Zeichen einer Intoxication darbieten, fangen, wenn der Stoff subcutan injicirt wurde, schon bei 0,05 g an, lebhaft zu reagiren. Aeusserste Unruhe und Zittern am ganzen Leib stellten sich ein, worauf bald eine zwar schnell wieder vorübergehende Lähmung der beiden Vorderbeine folgt. Die Pulsfrequenz steigt bedeutend, es werden 200 Schläge und darüber hinaus gezählt.

Durch eine Dosis von kaum 0,1 g erfolgt ganz plötzlich der Exitus: Das Thier schreit auf, und in höchster Aufregung und unter clonischen Krämpfen des ganzen Körpers bricht es todt zusammen.

Auffallend ist wieder, dass dasselbe Präparat, nachdem es 4 Monate lang gestanden, in derselben Menge gegeben, durchaus keine Intoxicationserscheinungen hervorbringt.

Auch die Hunde werden durch Allylcyanamid in ihrem Befinden stark beeinflusst: schon geringe Dosen von 0,005 bis 0,01 g genügen, um bei kleinen Thieren schon heftige Intoxicationserscheinungen zu erzeugen: grosse Unruhe, Zittern am ganzen Körper, Schwäche der gesammten Körpermuskulatur, äusserst heftiger Speichelfluss verbunden mit vollständiger Appetitlosigkeit und Ansteigen der Pulsfrequenz auf mehr als 200 Schläge sind die auffallendsten Symptome, welche sich mehrere

Stunden lang nach der subcutanen Injection des Mittels geltend machen. Grössere und stärkere Individuen können auch grössere Gaben vertragen (0,2 bis 0,3 g), ohne dass sie stärker afficirt werden. Eine Dosis von einem ganzen Gramm, mag sie auf einmal oder in einzelnen Portionen in nicht zu langer Zeit hinter einander einverleibt sein, genügt aber, um selbst bei einem sehr kräftigen und grossen Hunde tödtlichen Ausgang herbeizuführen. Dem Tode, welcher unter den Zeichen einer allmählichen Herzlähmung zu erfolgen scheint, geht eine stundenlange Agone vorauf: während die hinteren Extremitäten bis zum Unterbauch hinauf schon lange starr und kühl gewesen sind, schlägt das Herz noch weiter, wenn auch langsam und dumpf, zuletzt P. 40, die Athmung ist keuchend und selten.

Die Section ergiebt makroskopisch nichts Auffälliges, weder bei den Hunden, noch bei den Kaninchen. Besonders bemerkenswerth ist, dass sich keine Spur von Hydrothorax oder Lungenödem in den Leichen zeigt.

Das Phenylcyanamid scheint auch in grossen Dosen (2,2 g) eine ziemlich ungiftige Substanz zu sein.

Es tritt zwar mässiger Speichelfluss und öfteres Erbrechen von Speise und Schleim auf, aber im Grossen und Ganzen wird das Befinden nicht wesentlich verschlimmert.

Nach dem eben angeführten über die Erscheinungen bei Vergiftung durch Cyanamide ist also unsere erste Vermuthung, dass die substituirten Schwefelharnstoffe im thierischen Organismus sich in Cyanamide verwandeln und als solche wirken könnten, zurückzuweisen. Wenn auch einige Intoxicationserscheinungen bei beiden Körpern sich gleichen, ich erwähne die Verringerung der Pulsfrequenz und das copiöse Erbrechen bei Hunden, die mit Cyanamid vergiftet wurden, ferner das enorme Anasarca, welche Frösche nach Einverleibung darboten, so sind doch die Cardinalsymptome wesentlich von einander verschieden. Bei den ersteren, den Schwefelharnstoffen, tritt die starke

Einwirkung auf den Verdauungstractus, auf die Lungen, in den Vordergrund, während das Herz weniger betroffen erscheint; bei den letzteren, z. B. dem Allylcyanamid ist gerade das Herz das am meisten afficirte Organ: es stellte sich eine sehr gesteigerte Pulsfrequenz ein, die auf eine Lähmung des Vagus zurückzuführen ist, bald folgt eine immer mehr zunehmende Paralyse des Herzens, verbunden mit äusserst langdauernder Agone. Der Puls wird nun langsamer, ist zuletzt kaum noch zu fühlen, während die Athmung ebenfalls selten und keuchend war.

Das Auffälligste ist aber der Sectionsbefund: Während bei den durch Schwefelharnstoffe getödteten Thieren immer ein ausgebreitetes Lungenödem und Hydrothorax gefunden wird, sehen wir wenigstens nach Allylcyanamid in den Leichen keine Spur davon.

Ferner ist noch aufmerksam zu machen, dass das Phenylcyanamid im Grossen und Ganzen eine ungiftige Substanz zu sein scheint, während wir gerade bei dem entsprechenden Schwefelharnstoff äusserst starke Intoxicationserscheinungen hatten, so dass wir ihn für die am intensivsten wirkende Substanz seiner Gruppe halten mussten.

Mag man nun auch immerhin noch die Möglichkeit zugeben, dass aus einem Theil der Schwefelharnstoffe, sowohl der einfach substituirten, als auch der zweifach substituirten (d. h. mit ungleichartigen Alkylen) sich Cyanamide bilden, so ist einstweilen noch kein Grund vorhanden, davon abzugehen, dass die Schwefelharnstoffe als solche wirksame Substanzen sind.

Vielleicht werden spätere Untersuchungen in dieser Richtung noch neue Resultate zu Tage fördern und weitere Aufklärungen geben.

Am Schlusse meiner Arbeit danke ich aufrichtigst meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. O. Nasse, für die vielfache Anregung und liebenswürdige Unterstützung, die er mir bei der Ausführung dieser Untersuchung im Institut für Pharmakologie und physiologische Chemie zu Rostock hat zu Theil werden lassen. Ferner sage ich Herrn Dr. Stahl, früheren Assistenten am Institut, für seinen stets bereitwilligst gewährten Rath bei den zahlreichen chemischen Untersuchungen meinen herzlichsten Dank.